



# 特 許 願

(特許法第38条ただし書きの規定による特許出願)

昭和48年8月20日

特許庁長官 斎藤英雄 殿

## 1. 発明の名称

7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-d]

## 2. 特許請求の範囲に記載された発明の要旨

## 3. 発明者

大府市美木町大同町2番9号  
大府市美木町大同町2番9号  
大府市美木町大同町2番9号

## 4. 特許出願人

大府市美木町大同町2丁目22番地  
(293) 武田薬品工業株式会社  
代表者 小西 新兵衛

## 5. 代理人

郵便番号 531-2  
出所 大府市美木町区十三番四丁目4丁目54番地  
氏名 (5844) 武田薬品工業株式会社 大府工場内  
東京連絡先(特許法規定) 電話273-3311

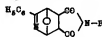
## 明 細 書

### 1. 発明の名称

7-フェニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ピリド[3, 4-d]ピリダジン-1, 4-ジオ  
ンの製造法

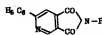
### 2. 特許請求の範囲

#### 1) 一般式



(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示される化合物を酸あるいは塩基の存在下に脱  
水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反  
応させることを特徴とする7-フェニル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピ

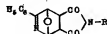
### リダジン-1, 4-ジオンの製造法

#### 2) 4-フェニルオキサゾールと一般式



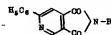
(式中Rは脂肪族基または芳香族基を表わす。)

で示される化合物を酸あるいは塩基の存在下に脱  
水反応に付して一般式



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反  
応させることを特徴とする7-フェニル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピ



(式中Rは前記と同義)

で示される化合物となし、これにヒドラジンを反  
応させることを特徴とする7-フェニル-1, 2,  
3, 4-テトラヒドロピリド[3, 4-d]ピ

① 日本国特許庁

## 公開特許公報

①特開昭 50-46697

③公開日 昭50.(1975) 4.25

②特願昭 48-93173

②出願日 昭48.(1973) 8.20

審査請求 未請求 (全4頁)

庁内整理番号

6617 44

⑤日本分類

16 E612

⑤ Int. Cl?

C07D471/04

(C07D471/04)

C07D237/00

リダジン-1, 4-ジオンの製造法。

### 3 癸卯の詳細を説明

本発明はすぐれた降圧利尿作用を有し、降圧利尿剤として有用な 1, 4-ジオルホリノ-7-フエニルピリド〔3, 4-a〕ピリダジン製造の重要な中間体である 7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド〔3, 4-a〕ピリダジン-1, 4-ジオンの有利な製造法に関する。

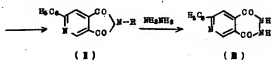
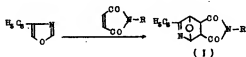
これまでに本発明の目的化合物「 $\gamma$ -フェニル-1, 2, 3, 4-ナトラヒドロピリド(3, 4-d)ピリジン-1, 4-ジオンを製造するにはまず、 $\gamma$ -フェニルピリジン-4, 5-ジカルボン酸を置換の方法で合成し、これを無水物とすれば、ヒドロゲン反応とせざるという方法が行なわれてきた。しかしながら、これらの原料である $\gamma$ -フェニルピリジン-4, 5-ジカルボン酸を合成するにはそれぞれ数工程を必要とするうえ、無水物とするための脱水反応を必要とするのは、工業的に有利とはいえない。本発明者らは、これらの従来の合成経路は全く別の合成経路で無水

(式中 R は脂肪族基または芳香族基を示す。)

本発明の方法は、まず4-フェニルメチルキソゾールとN-置換メイルミドとが適当な溶媒中で反応せられる。本反応における溶媒としては反応に支障をなげはるる溶媒でもよいが、一般にベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素系が適当である。反応温度は通常用いる溶媒の沸点付近まで加温してもよく、反応時間は通常8-24時間程度行うのがよいが、必要に応じて短縮または延長してもよい。本工程に使用される原料のN-置換メイルミドは、たとえば無水メイルン酸とアンミン類を反応させてアミンを生成させてこれを無水燐酸で脱水することにより容易に得ることができ、N-1位の置換基は脂肪族基または芳香族基であり、たとえばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、ネオブチル、1,077-ブチル、ペンチル、ヘキシルなどのアミル基、フェニル、ナフチル基などのアリール基があげられ、これらのアミル基、アリール基は反応に支障をなげはるるに相当な置換基、N-

特開 昭50-46697の  
 すべく種々研究を重ねた結果、4-フェニルオキ  
 サゾールとN-置換マレイミドをデアルス  
 アルダー-逆付加反応に付と、N-置換マレイミ  
 ドは容易に付加反応を行ない好収率で付加反応物  
 を生成し、しかもこの付加反応は酸あるいは塩  
 基で処理することによりより正確な調製を伴うこ  
 とを容易に比較し反応媒体と、そして等モルに  
 ヒドラジンを反応させると一挙に7-フェニル  
 1,2,3,4-テトラヒドロピリジン(3,4-  
 d)ピダギン-1,4-ジオンに好収率で変換  
 されることが知られ、本発明を完成した。

本発明の反応を式で示せば次の通りである。



とえばハロゲン、ニトロなどを有していてもよい。  
もう一方の原料である  $\alpha$ -フエニルオキサゾール  
はフエニルアゾプロミドとホルムアルデヒドを反応させて  
容易に得ることができる。一般式 (1) の付加  
化合物は反応液の濃縮冷却によって析出するので、  
これを戸取し適当な溶媒から再結晶してもよい。  
また、再結晶を行なうことなく次の反応に用いる  
こともできる。なお、一般式 (1) の化合物は新  
紀末載の新規化合物である。

つぎに一般式(Ⅰ)の化合物を適当な溶媒中少量の酸素あるいは塩素を添加する。溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、メタノール、エタノール、イソプロパノールなどのアルコール類、ニトロベンゼン、イソプロピルエーテル、ジオキサンなどのエーテル類、ペンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素類が適当である。用いる酸素としては、有機酸、無機酸いづれでもよいが、有機酸としては酢酸、甲酸、プロピオン酸、安息香酸、トルエンスルホン酸などがあげられ、無機酸としては塩酸、

硫酸、硝酸、炭酸などがあげられる。また酸性型のイオン交換樹脂も固形酸として用いることができるし、いわゆるヌイス酸（たとえば、無水塩化亜鉛、無水塩化アルミニウム、塩化第二錳、四塩化チタンなど）も用いることができる。また塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの水酸化アルカリ、ナトリウムメチワート、ナトリウムエチワートなどのナトリウムアルコラートをあげられる。

この反応の反応温度は、50-150℃が適当であるが、用いる溶媒により沸点付近まで加熱してもよい。反応時間は通常0.5-5時間であるが必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅰ)の化合物は溶媒を留去後、適当な溶媒を加えて溶解し希アルカリ水溶液で洗浄後溶媒を留去、残留物を適当な溶媒で再結晶することにより精製することができる。また、再結晶による精製を行う事なく次の反応に用いることもできる。一般式(Ⅰ)の化合物も文献未載の新置化合物である。

ニルビリド[3,4-d]ピリダジンに導かれ、さらに、モルホリンとの反応により1,4-ジモルホリノ-7-フエニルニルビリド[3,4-d]ピリダジンに導かれる。

つぎに本発明方法の具体例として実施例をあげる。

#### 実施例1

N,5-ジフエニル-7-オキサ-2-アザビタクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミドの合成

4-フエニルオキサゾール11.6部、N-フエニルマミド14部をベンゼン110部に加え32時間加熱還流後冷却し析出結晶を採取、酢酸エチルから再結晶するとN,3-ジフエニル-7-オキサ-2-アザビタクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミドが融点183-185℃の無色針状晶として降られる。収量24.6部 収率95.6%

$C_{18}H_{14}N_4O_3$  計算値 0.71.69 H, 4.43 N, 8.69

特開 昭50-46697(3)  
つぎに一般式(Ⅱ)の化合物にヒドラジンを反応させる。本反応における溶媒としては反応に支障がないかぎりいかなる溶媒でもよいが、一般にアルコール類が適当である。反応温度は通常50-150℃が適当であるが用いる溶媒によつては沸点付近まで加温してもよい。反応時間は0.5-5時間が適当であるが、必要に応じて短縮または延長してもよい。一般式(Ⅱ)で示される7-フエニル-1,2,3,4-アタフビドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンは反応液を水で希釈し析出結晶を採取しこれを希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち液中和するか、あるいは反応液から溶媒などを留去し残液を希水酸化アルカリ液で処理して不溶物を除いたのち液中和することによつて得ることができる。

このようにして得られた7-フエニル-1,2,3,4-アタフビドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンは、たとえばオキシ塩化銅との反応により1,4-ジクロロ-7-フエニル-1,2,3,4-アタフビドロピリド[3,4-d]ピリダジン-1,4-ジオンに導かれる。

実験値 0.71.55 H, 4.30 N, 8.73

#### 実施例2

N-エチル-3-フエニル-7-オキサ-2-アザビタクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミドの合成

4-フエニルオキサゾールとN-エチルマミドを原料として実施例1と同様に処理するとN-エチル-3-フエニル-7-オキサ-2-アザビタクロ[2,2,1]ヘプト-2-エン-5,6-カルボキシミド(融点163-164℃)の無色アグズム晶(ベンゼンから再結晶)が得られた。収率97%

$C_{18}H_{16}N_4O_3$  計算値 0.66.65 H, 5.22 N, 10.37  
実験値 0.66.77 H, 5.21 N, 10.36

#### 実施例3

N,2-ジフエニルピリダジン-4,5-カルボキシミドの合成

アザビチクロ(2, 2, 1)ヘプタ-2-エン 1

5, 6-カルボキシミドを原料として実施例3  
と同様の操作によりN-エチル-2-フエニルビ  
リジン-4, 5-カルボキシミド(融点163  
-164°C)の黄色結晶(エタノール)を得る。 5  
収率85%

 $C_{18}H_{19}N_3O_2$  計算値 C, 71.41 H, 4

.80 N, 11.11

実験値 C, 71.49 H, 4

.69 N, 11.15 10

## 実施例5

7-フエニル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ  
ピリド(3, 4-d)ピリダジン-1, 4-ジ  
オンの合成

N, 2-ジフエニルピリジン-4, 5-カルボ  
キシミド3部, 80%ヒドワジンヒドワート3  
0部をエチレンジクロム30部に加え、108  
-110°Cに50分間加熱反応させたのち減圧下  
に濃縮、残留分を5%水酸化ナトリウム水溶液8  
0部に加えて溶解し不溶物を除去する。母液に冷 20

エタノール1300部にN, 3-ジフエニル-  
7-オキサ-2-アザビチクロ(2, 2, 1)ヘ  
プト-2-エン-5, 6-カルボキシミド4,  
8部を加えて沸化第二端2部を加え1.5時  
間加熱濃縮したのち減圧下にエタノールを留去す  
る。残留分ピクロホルム100部を加えて溶解  
し5%水酸化ナトリウム溶液100部で洗浄シク  
ロホルム溶液を乾燥後留去、残渣をベンゼンか  
ら再結晶するとN, 2-ジフエニルピリジン-4  
, 5-カルボキシミドが融点238.5-24  
1°Cの無色結晶として得られる。収率3.6%  
収率80%

 $C_{19}H_{19}N_3O_2$  計算値 C, 75.99 H, 4

.03 N, 9.33

実験値 C, 76.26 H, 3

.84 N, 9.15

## 実施例4

N-エチル-2-フエニルピリジン-4, 5-  
カルボキシミドの合成

N-エチル-3-フエニル-7-オキサ-2-

地下水静置を加えpH 4-5とする。析出結晶を  
河取水で洗後乾燥すると7-フエニル-1, 2, 3  
, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d)ピリダ  
ジン-1, 4-ジオンは灰白色結晶性粉末として  
得られる。融点280°C以上 IRスペクト  
ルは別途合成品とすべて一致する。収率2.3%  
収率96%

 $C_{15}H_{15}N_3O_2$  計算値 C, 65.26 H, 5

.79 N, 17.57

実験値 C, 64.75 H, 5

.60 N, 17.20

## 実施例6

N-エチル-2-フエニルピリジン-4, 5-  
カルボキシミドおよびヒドワジンヒドワートか  
ら実施例5と同様の操作により7-フエニル-1  
, 2, 3, 4-テトラヒドロピリド(3, 4-d  
)ピリダジン-1, 4-ジオンを得る。得られた  
もののIRスペクトル、融点は別途合成の標品  
のそれらと一致した。

代理人 井堀士 松 原 祥 二

## 6 添付書類の目録

- (1) 明 細 書 1通  
(2) 委 任 状 1通  
(3) 特 許 願 出 願 1通

## 7 前記以外の発明者

フリガナ ヒカサダクオズレダイ  
住 所 神戸市東灘区浜森台4丁目10番地の1  
フリガナ シマモト ノリオ  
氏 名 島 本 典 夫  
フリガナ カマツシゲアキヒコ  
住 所 兵庫県川西市大和東5丁目16番14号  
フリガナ ハウ エキオ  
氏 名 原 勇 喜 男